

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОПЕДВИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

И. М. Змачинская, Е. В. Переверзева, Т. Т. Копать

СИМПТОМАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ И ЛЕЙКОЗОВ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2014

УДК 616.155.194/.392-07-08(075.8)
ББК 54.11 я73
3-72

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 11.12.2013 г., протокол № 4

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. гематологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования Д. Г. Цвирко; канд. мед. наук, доц. 1-й каф. внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета С. Е. Алексейчик

Змачинская, И. М.

3-72 Симптоматология, диагностика, лечение анемий и лейкозов : учеб.-метод. пособие / И. М. Змачинская, Е. В. Переверзева, Т. Т. Копать. – Минск : БГМУ, 2014. – 32 с.

ISBN 978-985-567-105-4.

Освещены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза анемий и лейкозов. Описана клиническая картина, а также вопросы диагностики анемий и лейкозов. Отражены принципы и ряд протоколов лечения заболеваний.

Предназначено для студентов 4-го курса медико-профилактического факультета по дисциплине «Внутренние болезни».

УДК 616.155.194/.392-07-08(075.8)

ББК 54.11 я73

Учебное издание

Змачинская Ирина Михайловна
Переверзева Елена Вячеславовна
Копать Тереза Тадеушевна

СИМПТОМАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ И ЛЕЙКОЗОВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. П. Царёв
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 12.12.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,68. Тираж 50 экз. Заказ 633.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-105-4

© Змачинская И. М., Переверзева Е. В., Копать Т. Т., 2014

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2014

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

Болезни системы крови (анемии, лейкозы и геморрагические диатезы) до настоящего времени остаются серьезной проблемой медицинской науки и практики, поэтому по-прежнему актуально изучение диагностических критериев заболеваний системы крови (анемий и лейкозов), рассмотрение вопросов их профилактики, а также ознакомление с современными принципами лечения наиболее часто встречающихся анемий и лейкозов.

Цель занятия: на основе знаний о систематическом выявлении признаков болезней системы крови при методическом клиническом обследовании больного и анализе лабораторных данных предложить протокол обследования пациента; обнаружить диагностические критерии заболеваний либо исключить их; изучить принципы лечения заболеваний крови, входящих в программу обучения.

Задачи занятия:

- закрепить навыки выявления этиологических факторов заболеваний (прежде всего, анемий), а также классификации заболеваний;
- рассмотреть жалобы и особенности анамнеза при анемиях и лейкозах;
- провести физикальное обследование, выявив либо исключив возможные признаки анемий и лейкозов;
- научиться выявлять у больных основные клинические синдромы, характерные для анемий (анемический, сидеропенический, фуникулярного миелоза, гемолитической желтухи) и лейкозов (анемический, геморрагический, гиперпластический, инфекционных осложнений, интоксикационный);
- изучить клинические и лабораторные признаки латентного дефицита железа;
- закрепить навыки выявления в гемограммах больных (и других анализах) изменений, характерных для различных заболеваний крови;
- научиться выделять лабораторные диагностические критерии болезней крови из перечня характерных лабораторных изменений;
- ознакомиться с принципами лечения заболеваний, узнать перечень уместных профилактических мероприятий.

Требования к исходному уровню знаний. Для усвоения темы занятия студенту необходимо повторить:

- из нормальной физиологии: нормальную гемограмму; современную теорию кроветворения и общие вопросы регуляции кроветворения; физиологическую роль в организме железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты; патогенез гемолитической желтухи;
- пропедевтики внутренних болезней: пальпацию и перкуссию печени и селезенки, пальпацию лимфоузлов; классификацию анемий и лей-

козов; этиологические факторы и основы патогенеза анемий (на примере железодефицитной, В₁₂-дефицитной, фолиеводефицитной, гемолитической, апластической анемий) и лейкозов;

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Современная схема кроветворения.
2. Морфологическая характеристика эритроцитов при железодефицитной анемии.
3. Морфологическая характеристика эритроцитов при В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемии.
4. Обмен билирубина при гемолитической желтухе.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение анемии.
2. Этиопатогенетическая классификация анемий.
3. Классификация анемий по степени тяжести.
4. Характеристика анемического синдрома.
5. Характеристика сидеропенического синдрома.
6. Диагностические критерии железодефицитной анемии.
7. Изменения в общем анализе крови при железодефицитной анемии.
8. Особенности сбора анамнеза при железодефицитной анемии.
9. Принципы лечения железодефицитной анемии.
10. Клиническая характеристика В₁₂-дефицитной анемии.
11. Клиническая характеристика фолиеводефицитной анемии.
12. Изменения в общем анализе крови при В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемиях.
13. Особенности сбора анамнеза при В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемиях.
14. Принципы лечения В₁₂-дефицитной анемии.
15. Принципы лечения фолиеводефицитной анемии.
16. Причины развития приобретенных гемолитических анемий. Основные клинические проявления и изменения в общем анализе крови.
17. Принципы лечения микросфероцитарной гемолитической анемии.
18. Причины развития апластических анемий. Основные клинические проявления и изменения в общем анализе крови.
19. Этиология и патогенез острого лейкоза.
20. Классификация острого лейкоза.
21. Основные клинические синдромы острого лейкоза.
22. Диагностика острого лейкоза.
23. Клиника и диагностика хронического миелолейкоза.
24. Клиника и диагностика хронического лимфолейкоза.
25. Принципы лечения лейкозов.

Задания для самостоятельной работы. Для того чтобы изучение темы было более осознанным, студенту рекомендуется вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе даль-

нейшей самостоятельной работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем. Тест, используемый в качестве самоконтроля, позволит не только адекватно оценить собственные знания, но и покажет преподавателю уровень освоения студентом учебного материала.

Завершающим этапом в работе над темой служат контрольные вопросы, ответив на которые студент сможет успешно подготовиться к текущему контролю по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней».

АНЕМИИ

Анемии — это заболевания, сопровождающиеся снижением по сравнению с нормой уровня гемоглобина (у мужчин — менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л, у беременных — менее 110 г/л) и (или) эритроцитов (у мужчин — менее $3,9 \cdot 10^{12}/л$, у женщин — менее $3,7 \cdot 10^{12}/л$) в единице объема крови.

КЛАССИФИКАЦИИ АНЕМИЙ

Наиболее широко применяется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ–10):

- D50–D53 Анемии, связанные с питанием
- D50 Железодефицитная
- D51 Витамин-В₁₂-дефицитная
- D52 Фолиеводефицитная
- D53 Другие анемии, связанные с питанием
- D55–D59 Гемолитические анемии
- D55 Связанные с ферментативными нарушениями
- D56 Талассемия
- D57 Серповидно-клеточная
- D58 Другие наследственные гемолитические анемии
- D59 Острые (приобретенные) гемолитические анемии
- D60–D64 Апластическая и другие анемии
- D60 Приобретенная красноклеточная аплазия (эритробластопения)
- D61 Другие апластические анемии
- D62 Острая постгеморрагическая анемия
- D63 Анемия хронических заболеваний
- D64 Другие анемии.

В основу деления анемий по степени тяжести положен уровень гемоглобина в крови:

- 110–90 г/л — анемия легкой степени;
- 90–70 г/л — анемия средней степени;
- менее 70 г/л — анемия тяжелой степени.

От степени тяжести анемии зависит выраженность анемического синдрома.

Анемии также подразделяют на гипо-, нормо- и гиперрегенераторные. Для этого определяют число ретикулоцитов. Таким образом судят о сохранности и адекватности реакции красного костного мозга на снижение содержания гемоглобина и эритроцитов. Число ретикулоцитов, как показатель продукции молодых эритроцитов, в таких случаях меньше нормы (0,5–1,2 %) при гипорегенераторной анемии. Оно также может быть умеренно или значительно увеличено (до 20–30 %) при гиперрегенераторной анемии — такой сдвиг называют ретикулоцитозом, который указывает на то, что анемия, вероятнее всего, вызвана гемолизом или острой кровопотерей.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Наиболее распространенной анемией является железодефицитная (ЖДА). Это заболевание во многих регионах мира является проблемой здравоохранения, подлежащей решению.

Этиология и патогенез. Железо играет важную роль в жизнедеятельности организма, являясь незаменимым микроэлементом для сложных биохимических процессов окисления и восстановления, клеточного дыхания, для метаболизма коллагена, тирозина, катехоламинов и других соединений. Из изученного на предыдущих курсах известно, что нормальное содержание железа в организме здорового человека (3–4,5 г) поддерживается сбалансированной работой систем поступления в организм железа, его транспорта, распределения и выведения (потерь). Двумя полярными ситуациями нарушения такого баланса являются ЖДА и гемосидероз органов.

Как известно, поступающее с пищей железо всасывается в двенадцатиперстной кишке в количестве, которое не превышает 1 мг/сут в норме и может увеличиваться (не более 3 мг/сут) при нарастании соответствующих потребностей организма. Трансферрин (β -глобулин, синтезирующийся в печени) осуществляет все виды переноса микроэлемента в организме, в том числе от кишечника в места использования (костный мозг, мышцы, другие нуждающиеся ткани) либо депонирования (костный мозг, мононуклеарные фагоциты селезенки и печени, клетки паренхимы печени). Депо железа в виде ферритина (либо его деградированной формы — гемосидерина) обеспечивает баланс железа в организме и является своеобразным «буфером», защищающим организм от развития железодефицита и анемии при нефизиологических потерях железа, усилении физиологических расходов. Последние в норме не превышают 0,5–1 мг/сут, у женщин при менструациях они нарастают до 1,5–2 мг/сут, при беременности и лактации — до 4–6 мг/сут. Из плазмы в депо у здорового человека ежедневно перехо-

дит 30–40 мг. Железо ферритина доступно для организма. Содержание 1 мкг ферритина в крови соответствует его 8–10 мг в тканевых депо.

Установлено, что железо распределено в организме следующим образом: гемоглобин — 60–70 %, ферритин — 20–25 %, миоглобин — 5–10 %, ферменты тканевого дыхания и другие биокатализаторы — 1 %, железо плазмы (трансферрин) — 1 %.

Исходя из знаний о распределении железа в организме, а также о путях его поступления и потерь (выведения), при работе с пациентом следует выделять следующие патогенетические механизмы развития ЖДА (либо — на начальных стадиях — дефицита железа в организме):

- алиментарный дефицит железа (при его малом поступлении с пищей у вегетарианцев, у лиц с низким уровнем доходов, у людей с недостаточными знаниями о принципах питания);
- хроническая кровопотеря при заболеваниях различных систем органов;
- донорство либо частое взятие крови на анализ;
- дисбаланс в потребности и поступлении железа при беременности, лактации, быстром росте в подростковом возрасте (у девочек при начале менструаций, у мальчиков при больших физических нагрузках);
- резорбционная недостаточность железа (при уменьшении площади всасывания железа при энтеритах, резекциях верхних отделов кишечника и желудка; при хронической диарее различной этиологии);
- нарушение транспорта железа (встречается редко — при наследственных гипо- и атрансферринемиях).

Каждый из механизмов подробно, с приведением примеров, рассмотрен в учебно-методическом пособии для 3-го курса.

Классификация и клинические проявления. При медленном развитии железодефицита в первую очередь снижается содержание железа, депонированного в органах и тканях, затем — в транспортных формах, несколько позже — в тканевых гемсодержащих ферментах. Эта стадия носит название **латентного дефицита железа** и клинически постепенно проявляется в виде сидеропенического синдрома. Лабораторные признаки включают снижение уровней сывороточного железа (менее 13 мкмоль/л у мужчин и менее 11 мкмоль/л у женщин) и сывороточного ферритина (менее 20 мкг/л) в биохимическом анализе крови при отсутствии снижения уровня гемоглобина (эритроцитов) в общем анализе крови. Кроме того, выявляют повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) более 70 мкмоль/л и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) более 56 мкмоль/л, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) менее 17 %.

Как известно, типичными клиническими проявлениями сидеропенического синдрома являются трофические нарушения: ломкость и выпадение

ние волос, сухость кожи, ранние морщины, ломкость ногтей, койлонихия, множественный кариес, ангулярный стоматит, сглаженность сосочков языка, глоссит, микроэрозивный эзофагит с одинофагией и дисфагией, атрофия слизистой желудка. Развиваются также мышечная слабость, слабость сфинктеров и слабость родовой деятельности; наблюдаются различные проявления извращения вкуса (*pica chlorotica*); нарушается проницаемость капилляров и формируются умеренно выраженные отеки; снижается умственная работоспособность. Выявляют также угнетение иммунорезистентности.

Снижение уровня гемоглобина в гемограмме является диагностическим критерием сформировавшейся из латентного дефицита железа ЖДА. По морфологическим характеристикам она является гипохромной, микроцитарной, гиперрегенераторной, с умеренным нарушением созревания. То есть помимо снижения уровня гемоглобина в общем анализе крови обнаруживают: снижение цветового показателя менее 0,8 и показателя среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) менее 28 пикограмм (pg); микроцитоз с диаметром эритроцитов менее 80 фемолитров (fl), анизоцитоз с увеличением разбежки (при норме 11,5–14,5 %) показателя RDV (ширина распределения эритроцитов по объему). Возможно обнаружение незначительного ретикулоцитоза — до 2–3 % (при норме 0,5–1,2 %). СОЭ умеренно повышена.

Анемический синдром проявляется при снижении уровня гемоглобина и эритроцитов в крови. Для него характерны жалобы на головокружение, ощущение мелькания мушек перед глазами, одышку, сердцебиение при малых физических нагрузках, общую слабость, быструю физическую утомляемость, сонливость, снижение умственной работоспособности. При анемии средней или тяжелой степени тяжести обнаруживают бледность кожных покровов и слизистых оболочек (оценивают конъюнктиву, ногтевые ложа, ладони, а также цвет губ, языка, слизистых полости рта). При аускультации сердца выявляются тахикардия и функциональный систолический шум, чаще всего на верхушке сердца.

Принципы лечения и профилактики ЖДА следующие:

1. Обязательное назначение железосодержащих препаратов.
2. Предпочтение препаратов для перорального приема. Лекарственные формы для парентерального введения нередко провоцируют аллергические реакции, поэтому они показаны только тем больным ЖДА, у которых нарушена абсорбция железа в ЖКТ, например, при резекции обширных участков тонкого кишечника, при синдроме мальабсорбции.
3. Правильный расчет лечебной дозы.
4. Этапность и достаточная длительность лечения.
5. Принятие мер по излечению основного заболевания с целью устранения источника хронической кровопотери при постгеморрагическом

патогенетическом варианте ЖДА. Излечение инфекции *Helicobacter pylori* желудка или двенадцатиперстной кишки.

6. Рассмотрение возможности переливания эритроцитарной массы при уровне гемоглобина менее 70 г/л. Решение принимается с учетом общего состояния больного, наличия сопутствующей патологии дыхательной системы, а также показателей влияния анемического синдрома на параметры гемодинамики, анемическую гипоксию миокарда, ЦНС.

7. Коррекция диеты.

Сформировавшуюся анемию невозможно устранить немедикаментозным лечением (с помощью адекватной специфической диеты) из-за порога всасывания железа. Уровень абсорбции железа при ЖДА увеличивается по сравнению с нормой в 1 мг/сут, однако он не может превысить 3 мг/сут по элементарному железу. В связи с этим применение железосодержащих препаратов — основа лечения ЖДА.

Программа лечения складывается из двух этапов: излечения анемии (т. е. поднятие уровня гемоглобина до нормальных значений) и восполнения депо железа. Третьим этапом курации является специфическая профилактика ЖДА, проводящаяся также с использованием препаратов железа.

Первый этап длится 4–6 нед. Железосодержащий препарат назначают в лечебной дозе ежедневно. Существует формула расчета лечебной курсовой дозы элементарного железа:

$$\text{Железо (мг)} = (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного}) \cdot \text{масса тела (кг)} \cdot 2,21 + 1000.$$

По этой формуле можно принять, что лечебная суточная доза при массе тела больного 70–80 кг составляет 100–200 мг по элементарному железу, оптимальная доза (рекомендации ВОЗ) — 120–160 мг/сут. Выбирая лекарственный препарат из перечня зарегистрированных в Республике Беларусь, учитывают содержание элементарного железа в нем, химическое соединение железа, валентность препарата (табл.).

Характеристика железосодержащих препаратов

Препарат	Содержание элементарного железа в одной таблетке (драже), мг	Химическое соединение железа	Валентность железа в препарате
Ферронал	35	Глюконат	II
Тардиферон	80	Сульфат	II
Сорбифер	100	Сульфат	II
Ферроградумет	105	Сульфат	II
Феррум Лек	100	Полимальтозный комплекс	III
Мальтофер	100	Полимальтозный комплекс	III

Всасывание двухвалентного железа из солевых препаратов (сульфата железа) происходит по градиенту концентрации, поэтому при случайной

передозировке возможно отравление. Более современные медикаменты гидроксиполимальтозного комплекса содержат гидроксид железа (III), связанный со структурой, подобной сывороточному ферритину. Такие соединения не выделяют железо в виде свободных ионов. Препарат активно всасывается в кишечнике, причем это происходит только при наличии железодефицита — чем он больше, тем лучше всасывание. Возможность отравления препаратами полимальтозного комплекса трехвалентного железа исключается. Это преимущество в ряде случаев делает их препаратами выбора, например, при лечении детей, подростков и людей старческого возраста.

Лечение продолжают до нормализации уровня гемоглобина. Обычно на это уходит 4–6 нед.

Второй этап — насыщение депо железа — длится 2–3 мес. Суточную дозу железа снижают до 30–60 мг. Препарат принимают ежедневно. Возможна замена препарата на другой с учетом содержания в нем железа. Длительность лечения контролируют по уровню сывороточного ферритина — в конце курса он должен быть в пределах 40–100 мкг/л.

Дальнейшая профилактика ЖДА показана пациентам, относящимся к группам риска: донорам, вегетарианцам, беременным женщинам, кормящим матерям, девочкам-подросткам, женщинам фертильного возраста с менструациями длительностью более 5 дней, детям-спортсменам. Вопрос о проведении медикаментозной профилактики рассматривают для всех пациентов, у которых обнаружен тканевой дефицит железа по вышеназванным лабораторным показателям и признакам сидеропенического синдрома. Предложены различные протоколы такой профилактики. Протокол, рекомендованный ВОЗ, предусматривает пероральный прием препаратов, содержащих 60 мг элементарного железа, ежедневно в течение 3 мес. в году. Протокол «сквозная профилактика» предлагает принимать 100 мг элементарного железа на протяжении 5 дней каждого месяца с перерывом на летние месяцы. Протокол «интермиттирующая профилактика» включает прием 100 мг элементарного железа 1 раз в неделю с перерывом на летние месяцы.

Из особенностей профилактики железодефицита при беременности следует выделить целесообразность приема препаратов с 14-й по 20-ю нед. и с 29-й по 36-ю нед. Такой выбор обусловлен сроками плацентации (с 12-й по 16-ю нед.) и сроками резкого нарастания массы циркулирующих эритроцитов у женщины (с 18-й нед.) с увеличением потребности в железе.

Базисная терапия и профилактика препаратами железа проводятся на фоне обязательной коррекции диеты. Больного информируют о необходимости упорядочить пищевой рацион таким образом, чтобы он содержал продукты, богатые двухвалентным железом. Составляют рекомендации по оптимальному сочетанию продуктов питания, исключающему ингибирование поступления пищевого железа в организм.

Как известно, всасывается двухвалентное гемовое железо. В меньшей степени усваивается трехвалентное негемовое, которое в желудке под действием соляной кислоты трансформируется в двухвалентное. Гемовое железо содержится в красном мясе, субпродуктах, красной рыбе. Усваивается 20–30 % от поступившего микроэлемента. Негемовое железо поступает с яйцами, молочными продуктами, растительной пищей. Из этих продуктов усваивается не более 5 % содержащегося в них железа. Наибольшая биодоступность — у железа материнского молока, откуда организм младенца усваивает 50 % микроэлемента. Составляя ежедневное меню, пациент должен учитывать, что ряд химических веществ (полифенолы и танины чая и кофе, фосфаты, соли кальция молочной пищи, жиры, соевый белок и др.) препятствуют усвоению железа из пищи. При включении в рацион продуктов, содержащих витамин С, лимонную и янтарную кислоты, сорбит, метионин, цистеин и медь, уровень усвоения пищевого железа повышается.

ВИТАМИН-В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Этиология и патогенез. В₁₂-дефицитная анемия наиболее часто (по некоторым данным, в 10 раз) обнаруживается у людей старшей возрастной группы, что обусловлено рядом особенностей патогенеза этого заболевания. Основные патогенетические механизмы (подробно они рассматриваются в рамках программы 3-го курса) следующие:

– дефицит поступления кобаламина с пищей (минимальная суточная норма для взрослого — 2,5 мкг) при несбалансированной диете с ограничением мясных и молочных продуктов; истощение запасов витамина (в печени и других тканях) наступает обычно через 4–5 лет;

– заболевания желудка, при которых формируется дефицит гастромукопротеина (внутреннего фактора Касла). Прежде всего, это хронический гастрит типа А, мультифокальный хронический гастрит (типа АВ) как итог длительно протекавшего хронического гастрита типа В, атрофия слизистой оболочки желудка другой этиологии, резекция желудка;

– заболевания поджелудочной железы с выраженной внешнесекреторной недостаточностью;

– заболевания дистальной части тонкого кишечника (болезнь Крона и др.), резекция этого отдела кишечной трубки, синдром хронической диареи с формированием синдрома мальабсорбции.

Клинические проявления и диагностика. Клиническая картина дефицита витамина В₁₂ обусловлена его многоплановой ролью в биохимических реакциях организма и включает поражение ряда систем органов. Участие кобаламина в метаболизме нуклеиновых кислот создает предпосылки для развития собственно мегалобластной анемии с нарушением синтеза гемоглобина при его дефиците. Показано также, что на таком фоне все ростки крови страдают в той или иной степени. Нарушение описанного

обмена веществ обуславливает изменение структуры быстро размножающихся эпителиальных покровов, прежде всего, ЖКТ (языка, пищевода, желудка). Недостаток в организме V_{12} является причиной поражения нервной системы, т. к. он должен присутствовать при образовании и регенерации миелина, а также при обмене жирных кислот (в частности, при нейтрализации токсичной для нервной системы метилмалоновой кислоты). Дефицит кобаламина приводит к повышению уровня сывороточного гомоцистеина. Кроме того, дефицит кобаламина в организме способствует дефициту фолатов в клетках.

Вышеперечисленное обуславливает известные клинические проявления, такие как поражение крови (мегалобластная анемия, умеренная лейкопения с гиперсегментацией нейтрофилов, небольшая тромбоцитопения), потеря вкусовых ощущений, жжение языка (со временем формируется «лакированный» язык — хантеровский глоссит) и дисфагия, поражения нервной системы в виде фуникулярного миелоза (с парестезиями, слабостью в конечностях, нарушениями координации и походки, дисфункцией глазодвигательных нервов) или даже расстройства высшей нервной деятельности на фоне демиелинизации входящих в структуру ЦНС нервных волокон. У ряда больных может обнаруживаться умеренная гемолитическая желтуха. Она не является самостоятельным заболеванием, а отражает гемолиз мегалобластов при их прохождении через структуры селезенки либо еще при нахождении в костном мозге до выхода в кровяное русло. В этих случаях повышается уровень лактатдегидрогеназы. Возможно небольшое увеличение печени и селезенки. Иногда бывает субфебрилитет.

Анемический синдром проявляется типично. Особенностью его формирования является медленное нарастание, причем пациенты нередко обращаются достаточно поздно — при наличии анемии тяжелой степени. У пожилых людей при дефиците V_{12} часто на первое место выходит поражение нервной системы. Присоединившийся анемический синдром усугубляет неврологические расстройства и дисфункцию ЦНС. Последнее является причиной поздней обращаемости больных за медицинской помощью и показывает важность профилактических мероприятий в выявленных группах риска.

Особенности общего анализа крови при V_{12} -дефицитной анемии позволяют заподозрить заболевание и являются основой для составления программы дообследования с целью верификации диагноза. Анемия носит характер гиперхромной, макроцитарной (даже мегалоцитарной), гипорегенераторной. Обнаруживается макроцитоз (MCV более 100 fl). Высокий MCV при нормальном индексе анизоцитоза RDV указывает на однородный анизоцитоз, вероятной причиной которого является V_{12} -дефицитная анемия. В некоторых случаях может быть обнаружен и анизоцитоз с пойкилоцитозом. Во многих эритроцитах заметны остатки ядра в виде телец Жол-

ли и колец Кебота. Для В₁₂-дефицитной анемии характерен низкий уровень ретикулоцитов — менее 0,5 % (вплоть до 0).

Диагностическим критерием наличия мегалобластного типа кроветворения (заменяющего эритробластический при В₁₂-дефицитной анемии) служит обнаружение эритроидной гиперплазии с мегалобластической реакцией при исследовании пунктата костного мозга. Это исследование является обязательным для верификации диагноза, его желательно проводить до начала специфического лечения.

Принципы лечения и профилактики следующие:

1. Обязательное назначение препаратов витамина В₁₂ при наличии заболеваний ЖКТ, препятствующих его усвоению, а также в случаях отсутствия такого фона при анемии средней и тяжелой степени тяжести.

2. Парентеральное, как правило, введение препаратов витамина В₁₂.

3. Правильный расчет лечебной дозы. Доза увеличивается при поражении нервной системы.

4. Этапность лечения и достаточная его длительность, восполнение депо витамина В₁₂, проведение вторичной профилактики пожизненно.

5. Принятие мер по излечению основного заболевания с целью устранения причины мальабсорбции.

6. Рассмотрение возможности переливания эритроцитарной массы при уровне гемоглобина менее 70 г/л. Как и при ЖДА, решение принимается с учетом общего состояния больного, наличия сопутствующей патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также состояния высшей нервной деятельности на фоне анемии. В целом проведение гемотрансфузий показано лишь на короткий период и только тем больным, у которых на фоне анемии тяжелой степени имеется реальный риск развития анемической комы.

7. Коррекция диеты.

Лечение больных проводится витамином В₁₂ — цианокобаламином (усваивается около 30 % от введенной дозы) либо оксикобаламином (усваивается до 70 % введенной дозы). Чаще всего их вводят парентерально, что обусловлено патологией ЖКТ, лежащей в большинстве случаев в основе заболевания. Доза вводимых препаратов составляет 500–1000 мкг, а у больных с анемией тяжелой степени и (или) поражением нервной системы она выше. Препарат вводится внутримышечно или внутривенно ежедневно до нормализации клинико-гематологических показателей и восполнения депо витамина в организме (2–5 мг). В итоге обычный курс терапии цианокобаламином занимает 4–6 нед., при использовании оксикобаламина срок сокращается до 2–3 нед. Далее проводится поддерживающее лечение (вторичная профилактика) теми же препаратами. Предложено несколько режимов. Например, вводят оксикобаламин в дозе 500 мкг 1 раз в неделю или 1000 мкг 1 раз в месяц. Длительность определяется развившимся поражен-

ем нервной системы или фоновым заболеванием ЖКТ. Возможно назначение пожизненной вторичной профилактики.

Пероральный прием в дозе 1 мг ежедневно может быть эффективен у тех пациентов, у которых дефицитное состояние сформировалось на фоне несбалансированной диеты.

Контрольным тестом, позволяющим прогнозировать эффективность предстоящего лечения, считают оценку состояния костного мозга по данным повторной стерильной пункции через 8–12 ч после пробного введения препаратов витамина В₁₂. При эффективном влиянии поступившего витамина В₁₂ на кроветворение обнаруживается ретикулоцитарный криз как проявление перехода от мегалобластического типа кроветворения к эритробластическому. В гемограмме признаки ретикулоцитарного криза проявляются через 5–7 дней после начала специфического лечения.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Этиология и патогенез. Фолиеводефицитная анемия — это еще одна из мегалобластных анемий. Она обусловлена дефицитом фолатов в организме. Фолиевую кислоту содержат сырые фрукты и овощи. Она поступает в организм с пищей и в норме абсорбируется в проксимальном отделе тонкой кишки. Минимальная суточная потребность в ней (50 мкг) при беременности увеличивается в несколько раз. Депо здорового человека содержит 5–20 мг фолиевой кислоты. Это обеспечивает запас на 4–5 мес.

Основная функция фолиевой кислоты заключается в переносе одноуглеродных фрагментов (таких как метильные и формильные группы) к различным органическим соединениям. Она участвует в синтезе пуринов, а также метионина из гомоцистеина. В процессе биохимических реакций с участием фолиевой кислоты обеспечивается наличие ее донорского пула, который легко активируется для повторного участия в метаболизме под действием фермента дигидрофолатредуктазы. Этой активации могут препятствовать некоторые лекарственные препараты, ингибирующие активность фермента. В результате развивается дефицит участия фолатов в обмене веществ на фоне нормального их содержания в тканях.

Различают следующие патогенетические варианты дефицита фолиевой кислоты:

- алиментарный;
- обусловленный синдромом мальабсорбции;
- сопряженный со злоупотреблением алкоголем, при котором нарушается метаболизм фолатов;
- связанный с повышенной потребностью в фолиевой кислоте, которая нарастает у беременных либо у быстро растущих детей, а также мо-

жет развиваться при гемолизе, неопластических процессах, эксфолиативном дерматите;

– медикаментозно обусловленный (при поступлении в организм метотрексата, карбамазепина, триамтерена, триметоприма и др.);

– возникающий на фоне дефицита V_{12} , при котором нарушается система метаболизма фолатов при их достаточном наличии в тканях.

Клинические проявления и диагностика. Клиническая картина фолиеводефицитной анемии включает вышеописанный анемический синдром, а также мегалобластные изменения эритроидного ростка костного мозга. **Однако, в отличие от V_{12} -дефицитной анемии, отсутствует демиелинизация нервных волокон и вызванное ею поражение нервной системы.** Глоссит выявляется относительно редко.

Изменения в общем анализе крови сходны с теми, которые формируются при V_{12} -дефицитной анемии. Для уточнения диагноза можно определить содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови, однако этот тест не является обязательным при диагностике.

Следует принять во внимание, что в некоторых случаях анемии могут иметь макроцитарный характер при сопутствующих заболеваниях печени, при гипо- или гипертиреозе, при алкогольной болезни. Они могут сформироваться на фоне применения ряда химических веществ, например лекарств (азатиоприн, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил; закись азота, фенобарбитал, фенитоин).

Принципы лечения и профилактики. Фолиеводефицитная анемия у больных без патологии ЖКТ может быть излечена приемом внутрь 1 мг фолиевой кислоты в сутки. В случае снижения абсорбции при заболеваниях кишечника терапевтическая суточная доза увеличивается до 5–15 мг/сут. Длительность лечения составляет около месяца. Контроль длительности и эффективности осуществляется по уровню гемоглобина и эритроцитов, по нормализации эритроцитарных параметров, по появлению ретикулоцитарного криза. При невозможности полного устранения факторов, спровоцировавших фолиеводефицитную анемию, проводят регулярные курсы профилактики приемом препарата внутрь. Дозу выбирают в зависимости от этиологического фактора.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии наследственного характера разбираются в курсе патологической физиологии на примерах талассемии, серповидно-клеточной, микросфероцитарной и некоторых других анемий. Приобретенные гемолитические анемии могут быть вызваны ядами змей и пауков, действием некоторых лекарственных препаратов на фоне врожденного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Выделяют также гемолитические анемии иммунного характера: аутоантитела могут осаждаться на по-

верхности эритроцитов, измененных лекарствами либо инфекционным агентом.

Клиническая картина гемолитической анемии складывается из типичного анемического синдрома и синдрома надпеченочной желтухи, проявляющегося иктеричностью кожи и слизистых оболочек, гепато- и спленомегалией, гипертермией. В биохимическом анализе крови обнаруживают гипербилирубинемия за счет свободного билирубина. В общем анализе крови выявляется снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, а также ретикулоцитоз, могут меняться форма и размеры эритроцитов (например, при микросфероцитозе уменьшается показатель MCV шарообразно измененных эритроцитов), обнаруживается снижение осмотической резистентности эритроцитов.

При маловыраженном гемолизе, компенсированном усиленным кроветворением, анемия может не развиваться. Изменения в общем анализе крови могут ограничиваться ретикулоцитозом как проявлением компенсаторной реакции костного мозга с усилением кроветворения.

Принципы лечения гемолитических анемий зависят от этиологии и патогенетического варианта. При развитии анемии тяжелой степени на фоне наследственного микросфероцитоза (анемии Минковского—Шоффара) и эллиптоцитоза выполняют спленэктомию. При спровоцированном химикатами и лекарствами гемолизе исключают взаимодействие организма с ними. Для лечения аутоиммунных гемолитических анемий препаратами выбора являются глюкокортикостероидные гормоны и цитостатики. Этиологическое и патогенетическое лечение серповидноклеточной анемии и талассемии для взрослых не разработано. При анемиях тяжелой степени рассматривают целесообразность переливания эритроцитарной массы.

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии — заболевания, для которых характерна панцитопения и уменьшение абсолютного содержания клеток в костном мозге. Они могут быть врожденными и приобретенными. Около половины приобретенных анемий считаются идиопатическими — их этиология остается неизвестной. Развитие заболеваний этой группы возможно при токсических воздействиях (ртути, свинца, золота, бензола и его производных, нитроэмалей, лаков, пестицидов и др.), на фоне применения лекарственных средств (макролидов, левомицетина, сульфаниламидов; изониазида; нестероидных противовоспалительных препаратов), под влиянием цитомегаловируса, герпетической инфекции, некоторых вирусов гепатита. Доказана возможность формирования апластической анемии при радиоактивном воздействии, а также в результате аутоиммунного поражения. Она может

быть одним из проявлений другого гематологического заболевания: тимомы, хронического лимфобластного лейкоза, лимфомы.

При апластической анемии в гемограмме имеется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов (либо иногда их отсутствие в периферической крови в результате угнетения кроветворения). Содержание в периферической крови и костном мозге других клеточных элементов также уменьшено. Характерного для ЖДА снижения уровня железа и сывороточного ферритина не выявляется.

Клиническая картина обязательно включает анемический синдром, нередко выраженный, характерный для анемии тяжелой степени, возможно развитие анемической комы. Другие проявления зависят от этиологического фактора и наличия лейкопении. Выраженной лейкопении сопутствуют инфекционные осложнения различной локализации и степени тяжести.

Лечение этого вида анемий сложное, оно зависит от этиологии и патогенетического варианта. При возможности устраняют источник заболевания. В ряде случаев приходится прибегать к переливанию эритроцитарной массы. При развитии анемии на фоне лейкоза ее лечение проводят согласно протоколу лечения ведущего заболевания.

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозами (гемобластозами) называют группу опухолей, возникающих из кроветворных клеток.

Лейкоз — тяжелое заболевание системы крови, характеризующееся безудержной клеточной гиперплазией в органах облигатного и факультативного кроветворения, выраженной метаплазией кроветворной ткани, органическими и функциональными изменениями со стороны различных органов и систем и глубокими нарушениями обменных процессов.

Заболевание известно с конца XVIII – начала XIX вв. В научных работах приводились клинические и патологоанатомические данные, позволяющие предполагать наличие лейкоза в описанных случаях. В 1845 г. Р. Вирхов впервые выделил данное заболевание в отдельную нозологическую форму и дал название лейкемии. В 20-х гг. прошлого столетия термин «лейкемия» был заменен термином «лейкоз».

Все лейкозы по морфологии клеток делятся на две группы: острые и хронические.

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Острый лейкоз (ОЛ) — это заболевание из группы гемобластозов, исходящая из костного мозга злокачественная опухоль кроветворной ткани, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бласт-

ные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

До 1989 г. ОЛ рассматривался как вариант течения различных заболеваний и лишь после достаточного накопления клинического и морфологического материала был выделен в самостоятельную нозологическую форму. Группу ОЛ объединяет общий морфологический признак: субстрат опухоли представлен незрелыми молодыми клетками — бластами. Название форм ОЛ происходит от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: миелобластов, эритробластов, лимфобластов и др. ОЛ из морфологически неидентифицируемых бластных клеток получил название недифференцируемого.

Эпидемиология. ОЛ занимает ведущее место в структуре заболеваемости гемобластозами, составляя приблизительно $\frac{1}{3}$ их общего числа. Мужчины болеют с той же частотой, что и женщины. При этом всеми исследователями отмечается 2 пика заболеваемости: в 3–4 года и 60–69 лет.

Согласно мировой статистике, заболеваемость ОЛ составляет 3–4 случая на 100 тысяч населения.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) наиболее часто возникает в возрасте 2–10 лет (пик в 3–4 года), затем распространенность заболевания снижается, однако после 40 лет отмечается повторный подъем. ОЛЛ составляет около 85 % лейкозов, встречающихся у детей. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), напротив, наиболее часто наблюдается у взрослых, причем его частота увеличивается с возрастом. Заболеваемость лейкемией среди детей в возрасте до 15 лет составляет 3,3–4,7 случая на 100 тысяч. Около 40–46 % случаев приходится на детей 2–6 лет.

Этиология. Для ОЛ, как и для большинства других опухолевых заболеваний, невозможно выделить специфический этиологический фактор. По всей вероятности, существует комплекс причин, приводящих к развитию лейкоза.

Вирусная теория, возникшая в начале прошлого столетия, в настоящее время получает новые подтверждения. В эксперименте удалось вызвать лейкоз у здоровых кур путем прививки им безклеточных ультрафиолетовых лейкозных тканей больных кур. Несмотря на значимость этих данных, доказавших вирусную природу лейкоза у животных, они все же недостаточны для того, чтобы признать вирусную теорию лейкозов у человека.

Много сторонников имеет так называемая радиационная теория, связывающая возникновение лейкозов с влиянием ионизирующей радиации. Доказан факт значительного увеличения заболеваний лейкозами среди оставшихся в живых после взрыва атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. В этих городах число заболевших лейкозом было в среднем в 11 раз больше, чем в остальных городах Японии. Безусловно, можно признать, что воздействие ионизирующей радиации играет значительную роль в возникно-

вении и развитии лейкозов, и эта роль сводится к тому, что облучение организма вызывает в органах кроветворения мутационный эффект, в результате которого и развивается бластоматозный рост. Частота мутаций зависит как от дозы лучей, так и от особой предрасположенности организма. Особо опасны радиоактивные изотопы углерода и стронция (Sr^{90}).

Доказана роль химических мутагенов (особенно выделяется бензол), в том числе лекарственных препаратов.

Работы И. А. Кассирского послужили началом для существования так называемой теории врожденной генетической предрасположенности. Эта теория основывается чаще всего на доказанных нарушениях эндогенных процессов в ядре, нарушениях свойств ДНК. Придавая большое значение хромосомным аномалиям в развитии лейкозов, следует подчеркнуть, что за ними следует признавать патогенетическую роль, а не этиологическую. Хромосомные изменения обнаруживаются приблизительно у 60–70 % больных. Предполагается, что они возникают под влиянием внешних неблагоприятных факторов: ионизирующего излучения, электромагнитного поля, химических веществ, бензола, медикаментов, в состав которых входят алкилирующие соединения.

Особенно чувствительны к воздействию электромагнитного излучения дети дошкольного возраста, организм которых еще не сформировался: даже всего несколько часов в неделю, проведенных около компьютера, опасны для их здоровья. В 1997 г. в США опубликованы данные по увеличению количества заболеваний детей лейкозом, которые более 2 ч в день играли в компьютерные и видеоигры.

Патогенез ОЛ можно представить в виде следующей схемы: этиологический фактор → мутация стволовой клетки → развитие через 2 мес. мутантного клона клеток в количестве 10^9 – 10^{12} , масса которых составляет 1 кг → панцитемия → клинические проявления.

Классификация. В 1975 г. гематологами Франции, США и Англии была создана FAB-классификация ОЛ (франко-американо-британская), которая до настоящего времени используется для практических и научно-исследовательских целей. Классификация подразделяет все ОЛ на две главные подгруппы: острые нелимфобластные (составляют около 70 % всех ОЛ) и острые лимфобластные лейкозы (30 % всех ОЛ).

Для разграничения различных вариантов ОЛ в классификации используется ряд цитологических критериев аспирата костного мозга и мазка периферической крови, а также цитохимические тесты.

Первым шагом FAB-классификации является разграничение ОЛ и миелодиспластического синдрома, а также выделение острого эритробластного лейкоза (для его обозначения используется символ М6). ОМЛ подразделяется на варианты (М0–М7).

Для разделения ОЛЛ FAB-классификация использует цитологические особенности бластных клеток. На основании этих признаков было выделено три варианта: L1, L2 и L3. Однако такое классификационное построение оказалось условным. Полученные варианты реально не отличались по особенностям течения, длительности выживания больных и ответу на терапию, что послужило основанием для отказа от этой части FAB-классификации.

В настоящее время используется иммунофенотипическая классификация ОЛЛ, которая выделяет три его основные группы:

- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз;
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз;
- общий острый лимфобластный лейкоз.

Клиника. Клиническая картина ОЛ весьма разнообразна. Начальный период нередко протекает без симптомов или с их небольшим количеством. В некоторых случаях больные жалуются на общую слабость, недомогание, боли в горле, конечностях, суставах, головные боли. Иногда пациентов беспокоит бледность кожных покровов, появление синяков. Повышение температуры тела является одним из постоянных признаков лейкоза, однако характер температурной кривой не представляет чего-либо типичного; чаще наблюдается лихорадка интермиттирующего типа. Подъем температуры нередко сопровождается ознобом.

Инфильтрация, разрыхление и некротизация миндалин, покрытых белым или грязновато-серым налетом, боли, затрудненное глотание и повышение температуры дают повод к постановке ошибочных диагнозов тонзиллита, ангины, дифтерии и других заболеваний. Десны набухают, разрыхляются, легко кровоточат, покрываются грязноватыми на вид грануляциями, образуются глубокие язвы, распространяющиеся на слизистую щек и неба. Язвы, покрытые грязноватым налетом, могут проникать очень глубоко.

Поражение лейкоэмическими инфильтратами периоста челюстей вызывает сильные боли и расшатывание зубов, а также длительные кровотечения из десен. Нередко больные попадают под наблюдение стоматологов и длительно безуспешно лечатся, пока, наконец, исследование крови не уточнит диагноз заболевания.

Пациенты жалуются на болезненность в костях, особенно в области грудины (оссалгии), что объясняется субпериостальной лейкоэмической инфильтрацией.

Одышка нередко возникает с самого начала заболевания. Она развивается, во-первых, вследствие развившегося анемического синдрома и интоксикации, во-вторых, в результате ослабления сердечной деятельности. При исследовании сердечно-сосудистой системы отмечается малый и частый, иногда аритмичный пульс, гипотония. Границы сердечной тупости

расширены, тоны сердца приглушены, на верхушке нередко выслушивается систолический шум. При значительном поражении сердечной мышцы можно выслушать ритм галопа.

Печень и селезенка нередко увеличены, при пальпации их консистенция мягкая, определяется небольшая болезненность, изредка развивается желтуха паренхиматозного или гемолитического характера.

Проявления геморрагического синдрома в виде геморрагических сыпей могут быть не только на коже, но и на слизистой полости рта и других органов. На фоне бледных кожных покровов появляются геморрагии различной величины: от мелких петехий до кровоподтеков величиной с ладонь. Крайним проявлением геморрагического синдрома являются кровотечения (носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные), кровоизлияния в головной мозг.

Стадии ОЛ. Лейкоз может последовательно проходить разные этапы развития, но иногда болезнь начинается с симптомов, которые свойственны конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с резистентности к обычным цитостатическим препаратам.

Каждый этап развития представляет собой качественное изменение клеток, причем нередко лишь некоторой их части.

1-я стадия. Первая атака заболевания — это стадия развернутых клинических проявлений, острый период, охватывающий время от первых клинических симптомов, установления диагноза, начала лечения до получения эффекта от лечения. Начальная стадия ОЛ не очерчена. Небольшие симптомы интоксикации (повышенная утомляемость, слабость) неопределенны, они наблюдаются не у всех больных.

2-я стадия — ремиссия. Полной клинико-гематологической ремиссией называется состояние, характеризующееся полной нормализацией клинической симптоматики (не менее 1 мес.), анализов крови и костного мозга с наличием в миелограмме не более 5 % бластных клеток и не более 30 % лимфоцитов. Может быть незначительная анемия (не ниже 100 г/л), тромбоцитопения (не менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Неполная клинико-гематологическая ремиссия — это состояние, при котором нормализуются клинические показатели и гематограмма, но в пунктате костного мозга сохраняется не более 20 % бластных клеток.

3 стадия — рецидив заболевания, обусловленный реверсией лейкозного процесса к прежним показателям в результате выхода остаточной лейкозной клеточной популяции из-под контролирующего действия цитостатической терапии. Клиника более выражена, чем в 1-й стадии, и она труднее поддается лечению. В костном мозге нарастает бластоз, в периферической крови — цитопения. В соответствии с числом ремиссий может быть несколько рецидивов.

4-я стадия — полная клинико-гематологическая ремиссия. Она может длиться более 5 лет. Многие авторы расценивают такое состояние как выздоровление, однако рецидивы лейкоза отмечены и после 5, 7 и даже 10 лет ремиссии.

Терминальная стадия лейкоза может выделяться как завершающий этап опухолевой прогрессии при полном истощении нормального кроветворения, резистентности к цитостатической терапии.

Диагностика. Общий анализ крови. Нарушения со стороны крови касаются всех ростков кроветворения. Во всех случаях ОЛ рано или поздно возникает анемия нормо- или гипохромного характера. Тяжесть анемии различна.

Число лейкоцитов подвержено большим колебаниям. Примерно у 40 % больных наблюдается выраженная лейкопения, в остальных случаях отмечается лейкоцитоз (даже до 200 000 лейкоцитов в 1 мл), который сравнительно быстро может сменяться лейкопенией или нормальным количеством лейкоцитов.

Приблизительно у 20 % больных бластные клетки в гемограмме отсутствуют. У большинства пациентов количество бластных форм составляет от нескольких процентов до 80–90 %. Клеточный состав гемограммы часто бывает мономорфным, представленным в основном бластными клетками. Зрелые гранулоциты выявляются в виде единичных палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.

Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении — лейкоэмическое зияние (*hiatus leukemicus*).

Количество ретикулоцитов снижено или находится в пределах нормы.

Биохимические методы исследования. При изучении показателей биохимического анализа крови особое внимание уделяется уровню лактатдегидрогеназы (норма 225–460 ед./л), особенно при ОЛЛ, т. к. повышение уровня является неблагоприятным прогностическим фактором.

Уровень мочевой кислоты также может повышаться (норма: женщины — 0,14–0,34 ммоль/л; мужчины — 0,2–0,42 ммоль/л), при этом нарушается функция почек вплоть до острой почечной недостаточности.

Уровень калия в крови может как повышаться, так и снижаться, что также требует коррекции.

Довольно часто возникает гиперкальциемия, причина которой неизвестна.

Стернальная пункция. Диагностическое значение имеет исследование костного мозга. Основу диагностики ОЛ составляет обнаружение в пунктате костного мозга более 30 % бластных клеток. Причиной получения неинформативного пунктата («сухой прокол») нередко становятся

массивные очаги спонтанного некроза костного мозга при острых некрозах. Такие некрозы более характерны для ОЛЛ, они сопровождаются болями в костях и свидетельствуют о худшем прогнозе.

Цитохимические методы исследования. У большинства больных ОЛ при цитогенетических исследованиях выявляют изменения состояния хромосомного аппарата, заключающиеся не только в изменении количества хромосом, но и в различных нарушениях их целостности. Эти нарушения специфичны для каждого лейкоза. При нелимфобластном лейкозе аномалии кариотипа наблюдаются чаще в 8-й и 21-й парах, при ОЛЛ — чаще в 4-й, 11-й или 1-й, 19-й парах хромосом.

Иммунологический метод исследования. Для определения гистогенеза опухолевых клеток используется иммунологический метод (иммунофенотипирование), который на цитоплазматической мембране клетки выявляет антигены (кластеры дифференцировки), указывающие на происхождение клетки и степень ее зрелости.

Морфологические методы исследования. Морфологическое исследование как метод заключается в обнаружении несомненно бластных опухолевых клеток в крови и костном мозге.

Инструментальные методы исследования. Данные методы включают исследование функции внешнего дыхания, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости. ЭКГ позволяет оценить прогноз заболевания и определить характер проводимой терапии.

Принципы лечения. Лечение ОЛ можно представить в виде следующей схемы: постановка диагноза → достижение ремиссии → закрепление ремиссии → поддерживающая терапия или трансплантация костного мозга.

Основа лечения ОЛ — цитостатическая терапия, направленная на максимальное уничтожение опухолевых клеток. Современная химиотерапия основана на программах, составленных в зависимости от следующего:

- патоморфологических форм;
- цитогенетических аномалий;
- особенностей течения заболевания.

Принципиальные положения в лечении ОЛ следующие:

1. Сочетание цитостатических препаратов, что оказывает большее действие; причем препараты комбинируют так, чтобы охватить наибольшее количество лейкозных клеток.

2. Соблюдение цикличности и прерывистости в применении препаратов.

3. Длительность, достаточная активность терапии.

Без лечения ОЛ приводит к смертельному исходу в течение недель или месяцев, а при лечении, особенно в детском и молодом возрасте, прогноз часто благоприятен.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Все хронические лейкозы отличает одна особенность: они длительно (за редким исключением) остаются на стадии моноклоновой доброкачественной опухоли.

Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые составляют субстрат опухоли.

Классификации хронических лейкозов, как и острых, подчинена практическим целям.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является наиболее хорошо изученной молекулярной моделью лейкоза. Эта опухоль возникает из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза представляют в основном нейтрофилы.

Эпидемиология. Заболеваемость ХМЛ приблизительно одинакова во всем мире: 1–1,5 на 100 тысяч человек в год, что составляет 7–15 % среди всех лейкозов у взрослых. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. ХМЛ редко встречается у лиц моложе 20 лет, средний возраст — 40–50 лет. У детей он составляет 1,5–3 % всех детских лейкозов.

Как правило, возникновение заболевания не удается связать с внешними воздействиями, но ряд данных позволяет считать, что несомненную роль могут играть ионизирующая радиация и некоторые химические агенты (бензол).

Клиника и диагностика. Обычно болезнь начинается незаметно и нередко обнаруживается при исследовании крови. Больные сохраняют работоспособность и не предъявляют никаких жалоб. Иногда все же появляются жалобы на постепенно прогрессирующую общую слабость, утомляемость, чувство тяжести в левом подреберье. В некоторых случаях пациенты отмечают боли в костях, кровоточивость десен, особенно при чистке зубов. Нередко при осмотре установить какие-либо изменения не удается, и только анализы периферической крови говорят о начале развития заболевания. Содержание гемоглобина и эритроцитов еще в норме, но число лейкоцитов уже повышено до $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле отмечается нейтрофилез со сдвигом влево до промиелоцитов, реже миелобластов, а также увеличенное количество эозинофилов и базофилов. Содержание тромбоцитов нередко бывает повышенным. Эта стадия течения ХМЛ называется хронической.

Дальнейшее течение заболевания характеризуется признаками начинающейся интоксикации организма. Пациенты жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, понижение работоспособности, субфеб-

рильную температуру, падение веса, боли в левом подреберье и костях, особенно при надавливании на них, иногда в суставах.

При объективном исследовании определяется бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, увеличение селезенки, реже печени и лимфатических узлов. При исследовании крови обнаруживается гипохромная анемия в резко выраженной степени, увеличение количества лейкоцитов до $100\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево до промиелоцитов и миелобластов. Процент содержания зрелых нейтрофилов падает до 30–40 %, а лимфоцитов — до 5–10 %. Количество эозинофилов и базофилов увеличено.

При повышении числа базофилов до 5–10 %, нередко с увеличением числа эозинофилов до 5–8 %, развивается так называемая эозинофильно-базофильная ассоциация, характерная лишь для ХМЛ. Данная стадия обозначается как промежуточная (переходная) стадия акселерации.

Терминальная стадия (развернутая картина заболевания) характеризуется наличием всех симптомов болезни. Пациенты жалуются на резкую слабость, утрату работоспособности, прогрессивно нарастающие бледность и исхудание, потливость. Некоторые отмечают повышенную температуру (особенно в периоды обострения заболевания), боли в костях, увеличение живота (за счет увеличенной печени и селезенки), чувство тяжести в нем, боли в левом подреберье (за счет резко увеличенной селезенки). Иногда выявляются кровоизлияния на коже и кровоточивость десен.

При внешнем осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, иногда с легким желтушным оттенком, исхудание, увеличение живота, отдельные геморрагии. На слизистой полости рта и на миндалинах могут быть некротические, а на коже — лейкоэмические инфильтраты в виде папулезных высыпаний. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается тахикардия, небольшое расширение границ сердца, приглушение тонов и систолический шум у верхушки — признаки дистрофии миокарда на почве интоксикации и анемии. У пожилых людей нередко отмечается недостаточность кровообращения. В легких могут развиваться специфические изменения в виде лейкоэмических инфильтратов, а также неспецифические — бронхиты и пневмонии.

При развитии в стенке кишечника лейкоэмических инфильтратов возникают поносы — проявление энтерита, однако они могут быть вызваны общетоксическими явлениями. Моторная и секреторная функции желудка обычно понижены. Нередко наблюдаются дистрофические изменения печени, которая может быть несколько увеличена. Селезенка значительно увеличена, плотна на ощупь. У некоторых больных увеличены лимфатические узлы.

В периоды обострений заболевания все вышеуказанные симптомы усиливаются, нередко развивается картина периспленита, над селезенкой

выслушивается шум трения брюшины. При распространенном перисплените может развиваться перитонит. При этом пациенты жалуются на боли по всему животу, икоту, тошноту, рвоту. Тяжелым осложнением заболевания являются инфаркты селезенки, тромбозы, кровоизлияния, которые могут привести к летальному исходу.

Увеличение селезенки, печени и лимфатических узлов возникает за счет метаплазии миелоидной ткани, которая может наблюдаться в других органах. При миелоидной инфильтрации брюшины развивается асцит. При разрастании миелоидных очагов в почках появляются альбуминурия и цилиндрурия. В осадке мочи обнаруживаются кристаллы мочевой кислоты вследствие распада ядер лейкоцитов, а также шары лейцина и иглы тирозина.

Изменения периферической крови в период развернутой картины заболевания очень характерны. Отмечается прогрессирующее падение количества эритроцитов и гемоглобина. Число эритроцитов колеблется в пределах $2000-3000 \cdot 10^9/\text{л}$.

Количество лейкоцитов увеличивается до $200-400 \cdot 10^9/\text{л}$ и даже больше, в лейкоцитарной формуле преобладают промиелоциты и миелоциты, число зрелых гранулоцитов уменьшается до 10–15 %, отмечается много незрелых базофилов и эозинофилов. Имеется анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, встречаются нормобласты. Количество ретикулоцитов снижено. Отмечается выраженная тромбоцитопения.

Течение ХМЛ волнообразное, периоды ремиссии сменяются периодами обострений, во время которых наблюдается высокий подъем температуры, появляется слабость, увеличиваются селезенка и печень, нарастает анемия и в периферической крови повышается количество молодых неспецифических элементов (так называемых бластных форм). Длительность ремиссий — 1–2 года.

Окончательно диагноз ХМЛ верифицируется с помощью цитохимических методов исследования. ХМЛ — первая опухоль, при которой выявлена постоянная приобретенная хромосомная аномалия — Ph-хромосома. Филадельфийская хромосома выявляется в 95 % случаев ХМЛ. Она присутствует почти во всех клетках-предшественницах гранулоцитарного ряда, а также в гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) характеризуется наличием гиперплазии лимфоидной ткани в лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, мезенхиме, а также лимфоидной инфильтрацией различных органов и тканей. В большинстве случаев наблюдается генерализированное поражение лимфатических узлов, костного мозга и селезенки. Иногда процесс длительное время локализуется только в костном мозге. Нередко в процесс вовлекается и селезенка, сравнительно редко поражаются кожа и костная

ткань. Одновременно возникают органические и функциональные изменения в различных органах и глубокие нарушения обменных процессов. Болезнь обычно начинается медленно, постепенно и незаметно для пациента. Мужчины заболевают чаще, чем женщины, как правило, во второй половине жизни.

ХЛЛ длительное время не проявляет себя какими-либо ощущениями и обнаруживается случайно при исследовании крови. В анализах периферической крови отмечается лишь умеренный лимфоцитоз с наличием телец Боткина–Гумпрехта, иногда умеренный лейкоцитоз (до $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$). Лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. При прогрессировании заболевания пациенты предъявляют жалобы на нарастающую слабость, повышенную утомляемость, иногда боли в костях, зуд кожи, увеличение лимфатических узлов. Обычно увеличение лимфатических узлов начинается с подчелюстных, шейных, подмышечных, реже паховых или мезентериальных. Печень и селезенка умеренно увеличены. В крови лейкоцитоз до $40\text{--}80 \cdot 10^9/\text{л}$. В развернутой стадии ХЛЛ наблюдается генерализованная гиперплазия лимфатических узлов. Увеличены не только периферические лимфатические узлы, но и узлы средостения и брюшной полости. При пальпации они несколько мягковатой консистенции, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Иногда наблюдается выраженная гиперплазия лимфатического аппарата полости рта и глотки. На коже и слизистых оболочках развиваются изменения специфического характера — лимфатические инфильтраты. Они красного цвета, напряженные, болезненные. Печень и селезенка увеличены, но они не достигают больших размеров (особенно селезенка), как при ХМЛ.

Количество лейкоцитов достигает высоких цифр: $150\text{--}300 \cdot 10^9/\text{л}$ и даже больше. При подсчете лейкоцитарной формулы содержание лимфоидных элементов достигает 90–95 %. Определяются тельца Боткина–Гумпрехта.

Диагноз верифицируется путем подсчета клеточных элементов в миелограмме после проведения стерильной пункции. Количество лимфоцитов в костном мозге превышает 30 %.

Профилактика лейкозов включает:

1. Регулярное проведение профилактического врачебного осмотра.
2. Своевременное обращение к врачу в случаях:
 - немотивированной утомляемости, слабости, потери веса, аппетита;
 - появления кровоточивости, носовых кровотечений, кровоизлияний на коже;
 - затяжного течения острых инфекционных заболеваний.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

АНЕМИИ

1. Критерием эффективности лечения ЖДА для женщин является подъем гемоглобина до уровня (г/л):

- а) 100;
- б) 115;
- в) 120;
- г) 130;
- д) 140.

2. Критерием эффективности лечения В₁₂-дефицитной анемии для мужчин является подъем гемоглобина до уровня (г/л):

- а) 100;
- б) 110;
- в) 120;
- г) 130;
- д) 140.

3. Критерием эффективности лечения фолиеводефицитной анемии для беременных женщин является подъем гемоглобина до уровня (г/л):

- а) 100;
- б) 105;
- в) 110;
- г) 120;
- д) 130.

4. Критерием эффективности лечения ЖДА для беременных женщин является подъем эритроцитов в периферической крови до уровня:

- а) $2,55 \cdot 10^{12}/л$;
- б) $3,4 \cdot 10^{12}/л$;
- в) $3,55 \cdot 10^{12}/л$;
- г) $3,7 \cdot 10^{12}/л$;
- д) $3,8 \cdot 10^{12}/л$.

5. Критерием эффективности лечения В₁₂-дефицитной анемии для мужчин является подъем эритроцитов в периферической крови до уровня:

- а) $3,2 \cdot 10^{12}/л$;
- б) $3,5 \cdot 10^{12}/л$;
- в) $3,7 \cdot 10^{12}/л$;
- г) $3,9 \cdot 10^{12}/л$;
- д) $4,55 \cdot 10^{12}/л$.

6. Диагностическим критерием, указывающим на устранение латентного железодефицита, является:

- а) нормализация уровня гемоглобина в периферической крови;
- б) нормализация уровня эритроцитов в периферической крови;
- в) нормализация уровня железа в сыворотке крови;
- г) устранение анемического синдрома;
- д) нормализация уровня ферритина в крови.

7. Указанием на ликвидацию латентного дефицита железа является уровень ферритина (нг/мл):

- а) 10;
- б) 15;
- в) 18;
- г) 20;
- д) 22.

8. Указанием на достаточный уровень ферритина плазмы при устранении латентного дефицита железа является показатель (нг/мл):

- а) 10;
- б) 25;
- в) 38;
- г) 42;
- д) 190.

9. Ведущее направление при лечении ЖДА следующее:

- а) назначение диеты, богатой железом;
- б) применение фолиевой кислоты;
- в) назначение препаратов железа;
- г) исключение грудного вскармливания;
- д) излечение хронического гастрита типа А.

10. Ведущим направлением при лечении В₁₂-дефицитной анемии может быть:

- а) назначение специфической диеты;
- б) применение фолиевой кислоты;
- в) заместительная терапия хронического гастрита типа А;
- г) назначение цианокобаламина;
- д) назначение оксикобаламина.

11. Наиболее часто длительность курса медикаментозного устранения ЖДА составляет:

- а) 2 нед.;
- б) 3 нед.;
- в) 4–6 нед.;
- г) 8–12 нед.;
- д) 5 мес.

12. Восполнение запасов тканевого железа после устранения ЖДА дозой 30–60 мг/сут по элементарному железу обычно занимает:

- а) 1 нед.;
- б) 2 нед.;
- в) 1 мес.;
- г) 2–3 мес.;
- д) 6 мес.

13. Устранение В₁₂-дефицитной анемии при лечении оксикобаламином обычно занимает:

- а) 5 дней;
- б) 7 дней;
- в) 1 нед.;
- г) 2–3 нед.;
- д) 5–6 нед.

Ответы: 1 — в, г, д; 2 — г, д; 3 — в, г, д; 4 — г, д; 5 — г, д; 6 — д; 7 — г, д; 8 — г; 9 — в; 10 — г, д; 11 — в; 12 — г; 13 — г.

ЛЕЙКОЗЫ

1. Морфологическим субстратом ОЛ являются:

- а) атипичные клетки;
- б) атипичные мононуклеары;
- в) плазматические клетки;
- г) бластные клетки.

2. Патогномоничными для ОЛ являются следующие клинические симптомы:

- а) лихорадка с ознобом;
- б) боли в грудной клетке;
- в) артралгии;
- г) оссалгии.

3. При ОЛ в гемограмме может быть:

- а) анемия;
- б) эозинофилия;
- в) бластные формы;
- г) лейкоэмический провал.

4. Основной диагностический критерий ОЛ:

- а) лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы;
- б) атипичные клетки в гемограмме;
- в) более 30 % бластных клеток в миелограмме;
- г) бластные клетки в гемограмме.

5. Диагноз ХЛЛ ставится при обнаружении:

- а) увеличенных периферических лимфоузлов;
- б) более 30 % лимфоцитов в миелограмме;
- в) спленоmegалии;
- г) лимфолейкоза в гемограмме.

6. Наиболее достоверный лабораторный признак ХМЛ:

- а) филадельфийская хромосома;
- б) тромбоцитоз;
- в) эритроцитоз;
- г) ретикулоцитоз;
- д) анемия.

7. Характерные лабораторные признаки ХЛЛ:

- а) тромбоцитоз;
- б) макроцитоз эритроцитов;
- в) наличие клеток Березовского–Штернберга;
- г) наличие клеток Боткина–Гумпрехта.

Ответы: 1 — г; 2 — а, в, г; 3 — а, в, г; 4 — в; 5 — б; 6 — а; 7 — г.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней : учеб. / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. М. : ГЭОТАР-Мед, 2002. С. 585–626.
2. *Пропедевтика* внутренних болезней : учеб. / под ред. В. Х. Василенко, А. В. Гребенева. 3-е изд. М. : Медицина, 1989. 511 с.

Дополнительная

3. *Гематология* : новейший справочник / под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. М. : Эксмо ; СПб. : Сова, 2004. 928 с.
4. Смирнова, Л. А. Железодефицитная анемия : принципы диагностики, лечения и профилактики / Л. А. Смирнова. Минск : БелМАПО, 2009. 16 с.
5. Смирнова, Л. А. Клиническая трактовка общего анализа крови / Л. А. Смирнова. Минск : БелМАПО, 2009. 16 с.
6. Абдулкадыров, К. М. Клиническая гематология. Справочник / К. М. Абдулкадыров. СПб. : Питер, 2006. 447 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Анемии.....	5
Классификации анемий	5
Железодефицитная анемия.....	6
Витамин-В ₁₂ -дефицитная анемия	11
Фолиеводефицитная анемия	14
Гемолитические анемии	15
Апластические анемии.....	16
Лейкозы	17
Острый лейкоз	17
Хронические лейкозы	24
Хронический миелолейкоз	24
Хронический лимфолейкоз	26
Самоконтроль усвоения темы	28
Анемии	28
Лейкозы	30
Литература.....	31